

**Bibliographic Fields****Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁 (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(11)【公開番号】

特開平10-130154

(43)【公開日】

平成10年(1998)5月19日

**Public Availability**

(43)【公開日】

平成10年(1998)5月19日

**Technical**

(54)【発明の名称】

腎疾患患者用延命率改善薬

(51)【国際特許分類第6版】

A61K 31/78 ACV

【FI】

A61K 31/78 ACV

【請求項の数】

5

【出願形態】

OL

【全頁数】

6

**Filing**

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願平8-286446

(22)【出願日】

平成8年(1996)10月29日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 10- 130154

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1998 (1998) May 19\*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1998 (1998) May 19\*

(54) [Title of Invention]

**LIFE EXTENSION RATIO IMPROVEMENT  
MEDICINE FOR KIDNEY DISEASE PATIENT**

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

A61K31 /78ACV

[FI]

A61K31 /78ACV

[Number of Claims]

5

[Form of Application]

OL

[Number of Pages in Document]

6

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 8- 286446

(22) [Application Date]

1996 (1996) October 29\*

**Parties****Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000149435

000149435

【氏名又は名称】

[Name]

株式会社大塚製薬工場

**OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY INC. (DB 69-412-9032)**

【住所又は居所】

[Address]

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

Tokushima Prefecture Naruto City Muyacho Tateiwa  
\*Kakaihara 115

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000000918

000000918

【氏名又は名称】

[Name]

花王株式会社

**KAO CORPORATION (DB 69-053-5703)**

【住所又は居所】

[Address]

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

Tokyo Chuo-ku Nihonbashi Kayabacho 1-Chome 14-10

**Inventors**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

米川 元樹

Yonegawa \*\*

【住所又は居所】

[Address]

北海道札幌市中央区宮の森4条12丁目2番32号

Hokkaido Sapporo City Chuo-ku Miya \*\*4-rib 12\*\*second  
32\*

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

山岡 一平

Yamaoka Ippei

【住所又は居所】

[Address]

徳島県鳴門市撫養町立岩字5枚144 ハイッフェニックスB202

Tokushima Prefecture Naruto City Muyacho Tateiwa  
\*5\*144Heights Phoenix B202

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

橋本 謹治

Hashimoto \*\*

【住所又は居所】

[Address]

徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東83番地

Tokushima Prefecture Naruto City Muyacho Kitahama \*Miya  
\*\*83address

(72)【発明者】

【氏名】

坂下 栄治

【住所又は居所】

徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓42番の5

(72)【発明者】

【氏名】

郡 英明

【住所又は居所】

徳島県板野郡北島町北村字壱町四反地85-23

(72)【発明者】

【氏名】

近藤 昭裕

【住所又は居所】

和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会社研究所内

(72)【発明者】

【氏名】

網屋 毅之

【住所又は居所】

和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会社研究所内

## Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

三枝 英二 (外4名)

## Abstract

(57)【要約】

【課題】

腎疾患患者の延命率を改善する薬剤を提供する。

【解決手段】

アクリル系吸水性樹脂を有効成分として含有する腎疾患患者用延命率改善薬。

(72) [Inventor]

[Name]

Sakashita Eiji

[Address]

Tokushima Prefecture Itano-gun Matsushigecho \*ear \*\*ear  
\*\*42\*\*5

(72) [Inventor]

[Name]

\*Hideaki

[Address]

Tokushima Prefecture Itano-gun Kitajima-cho Kitamura  
\*\*\*\*\*85- 23

(72) [Inventor]

[Name]

Kondo Akihiro

[Address]

Wakayama Prefecture Wakayama City Minato 1334Kao  
Corporation (DB 69-053-5703) research laboratory \*

(72) [Inventor]

[Name]

net \*Takeshi \*

[Address]

Wakayama Prefecture Wakayama City Minato 1334Kao  
Corporation (DB 69-053-5703) research laboratory \*

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Saegusa Eiji (\*4 persons )

(57) [Abstract ]

[Problems to be Solved by the Invention ]

drug which improves life extension ratio of kidney disease  
patient is offered.

[Means to Solve the Problems ]

life extension ratio improvement medicine for kidney disease  
patient which contains the acrylic type water-absorbant resin  
as active ingredient

**Claims****【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

アクリル系吸水性樹脂を有効成分として含有することを特徴とする腎疾患患者用延命率改善薬。

**【請求項 2】**

有効成分がアクリル酸もしくはメタクリル酸アルカリ金属塩系重合体である請求項 1 に記載の腎疾患患者用延命率改善薬。

**【請求項 3】**

有効成分がアクリル酸もしくはメタクリル酸アルカリ土類金属塩系重合体である請求項 1 に記載の腎疾患患者用延命率改善薬。

**【請求項 4】**

有効成分が自己架橋型アクリル酸金属塩系重合体である請求項 1 に記載の腎疾患患者用延命率改善薬。

**【請求項 5】**

金属塩の少なくとも一部がカルシウム塩である請求項 4 に記載の腎疾患患者用延命率改善薬。

**Specification****【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は腎疾患患者用延命率改善薬、より詳しくは、血液透析を受けている急性及び慢性腎不全患者や、血液透析を受けるまでには至っていないが、腎機能低下により水分摂取の制限を受けている患者等の腎疾患患者に経口投与して、該患者の延命を図り得る新しい腎疾患患者用延命率改善薬に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

ポリアクリル酸ソーダ等のアクリル系吸水性樹脂は、従来より、生理用品、おむつ、使い捨て雑巾等の衛生用品を始めとして、食品添加物、農園芸用品等として用いられてきており、文献的

as active ingredient .

**[Claim (s )]****[Claim 1 ]**

life extension ratio improvement medicine for kidney disease patient which designates that it contains acrylic type water-absorbant resin as active ingredient as feature.

**[Claim 2 ]**

life extension ratio improvement medicine for kidney disease patient which is stated in Claim 1 where active ingredient is acrylic acid or methacrylic acid alkali metal salt polymer .

**[Claim 3 ]**

life extension ratio improvement medicine for kidney disease patient which is stated in Claim 1 where active ingredient is acrylic acid or methacrylic acid alkaline earth metal salt polymer .

**[Claim 4 ]**

life extension ratio improvement medicine for kidney disease patient which is stated in Claim 1 where active ingredient is self crosslinking type acrylic acid metal salt polymer .

**[Claim 5 ]**

life extension ratio improvement medicine for kidney disease patient which is stated in Claim 4 where metal salt part is calcium salt at least.

**[Description of the Invention ]****[0001]****[Technological Field of Invention ]**

As for this invention life extension ratio improvement medicine for kidney disease patient , furthermore as for details, acute and chronic renal failure patient and blood dialysis which receive blood dialysis are received until, it has not reached. oral dosage making patient or other kidney disease patient which receives restriction of moisture uptake with renal function decrease, it regards life extension ratio improvement medicine for new kidney disease patient where it can assure life extension of said patient .

**[0002]****[Prior Art ]**

poly (sodium acrylate ) or other acrylic type water-absorbant resin has been used, from until recently, with feminine hygiene goods , diaper , disposable rags or other hygiene product as beginning, as food additive , horticultural item etc

にも消化性潰瘍治療剤(独国特許第 2412090 号)、止血及び創傷保護剤(特開昭 62-70318 号)、酒酔い防止剤(特開平 1-153643 号)等として利用できることが知られている。

【0003】

一方、血液透析を受けている急性及び慢性の腎不全患者や血液透析を受けるには至っていないが腎機能が低下している患者等の腎疾患患者においては、窒素、代謝老廃物、水分等の本来尿中に排泄されるべき物質が体内に蓄積する。

このため、腎疾患患者の寿命は、健康人に比べてかなり短いといわれている。

【0004】

上記血液透析によれば、また体内に蓄積される代謝老廃物、水分等の除去は可能ではあるが、決して充分なものではなく、このため腎疾患患者の体内に蓄積される不要な物質をできるだけ取り除き、該患者の延命を図り得る新しい技術乃至薬剤の開発が、当業界で望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の目的は、腎疾患患者の延命率を改善し得る新しい経口投与剤を提供する点にある。

【0006】

本発明者らは、上記目的より鋭意研究の結果、従来より、衛生用品等に用いられているある種の吸水性樹脂が、これを腎疾患患者に経口摂取させるときには、その理由は尚解明されていないが、実に驚くべきことに、該患者の延命率を改善する効果を奏し得、しかもこの効果を奏し得る投与量での経口投与が、安全性にも優れていることを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、アクリル系吸水性樹脂を有効成分として含有することを特徴とする腎疾患患

literature it can utilize peptic ulcer therapeutic agent (German Patent No. 2412090 number), hemostasis and wound protective agent (Japan Unexamined Patent Publication Showa 62-70318 number), as sake becoming drunk preventing agent (Japan Unexamined Patent Publication Hei 1- 153643 number) etc, it is known that even.

[0003]

On one hand, to receive renal failure patient and blood dialysis of acute and the chronic which receive blood dialysis, it has not reached, but nitrogen, metabolism aged waste matter, moisture or other originally substance which excretion it should you make in urine compilation makes inside the body regarding patient or other kidney disease patient where renal function has decreased.

Because of this, lifetime of kidney disease patient is said that it is quite short in comparison with healthy person.

[0004]

According to above-mentioned blood dialysis, in addition as for metabolism aged waste matter, moisture or other removal which compilation is done it is possible in inside the body, but they are not satisfactory ones under any condition, because of this development of new technology to drug where it removes unnecessary substance which the compilation makes inside the body of kidney disease patient can assure life extension of said patient as much as possible, is desired with this industry.

[0005]

[Problems to be Solved by the Invention]

Therefore, there is a point which offers new oral dosage agent where objective of this invention can improve life extension ratio of kidney disease patient.

[0006]

Furthermore as for these inventors, when from above-mentioned objective result of diligent research, water-absorbant resin of a certain kind which from until recently, is used for hygiene product etc, this oral uptake making kidney disease patient, as for reason it is not elucidated, but truly in surprising fact, it can possess effect which improves life extension ratio of said patient, Furthermore oral dosage with dose which can possess this effect, discovered fact that it is superior even in safety, this invention reached to completion here.

[0007]

[Means to Solve the Problems]

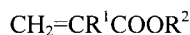
According to this invention, life extension ratio improvement medicine for the kidney disease patient which designates that

者用延命率改善薬が提供される。

【0008】

【発明の実施の形態】

本発明腎疾患患者用延命率改善薬において有効成分とする上記アクリル系吸水性樹脂に含まれる好ましい一つの例としては、一般式



【式中 R<sup>1</sup> は水素原子又はメチル基、R<sup>2</sup> は水素原子又は金属原子を示す。】で表されるアクリル系モノマーを必須構成単位として含む重合体及び該重合体の架橋体から選ばれるものを例示することができる。

【0009】

ここで金属塩を形成する金属としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属を例示できる。

【0010】

上記好ましいアクリル系吸水性樹脂には、アクリル酸系重合体、アクリル酸金属塩系重合体、メタクリル酸系重合体及びメタクリル酸金属塩系重合体が包含され、之等各重合体は、その架橋型であつてもよい。

之等の内では、ポリアクリル酸もしくはポリアクリル酸アルカリ金属塩の架橋物が好適であり、更に該架橋物の一部がカルシウム塩の形態を有しているものが最適である。

【0011】

また、上記架橋物には、何等の架橋剤を用いることなく得られた自己架橋体及び通常汎用される各種の架橋剤を用いて常法に従い架橋された架橋体が含まれる。

【0012】

上記架橋剤としては、多価アリル類、多価ビニル類、多価エポキシ類、ハロエポキシ類、多価アルコール類、多価アミン類、ヒドロキシビニル類等の各種のものを利用することができる。

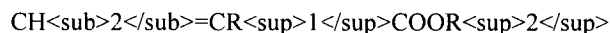
代表的な架橋剤としては次のものを例示できる。

it contains acrylic type water-absorbant resin as active ingredient as feature is offered.

[0008]

[Embodiment of the Invention]

As example of desirable one where it is included in the above-mentioned acrylic type water-absorbant resin which is made active ingredient in life extension ratio improvement medicine for this invention kidney disease patient, General Formula



It is possible to illustrate those which are chosen from crosslinked article of polymer and said polymer which include acrylic type monomer which is displayed with {As for R<sup>1</sup> in Formula as for hydrogen atom or methyl group, R<sup>2</sup> hydrogen atom or metal atom is shown. } as necessary constituting unit.

[0009]

sodium, potassium, lithium or other alkali metal, calcium, magnesium or other alkaline earth metal can be illustrated as metal which forms metal salt here.

[0010]

acrylic acid type polymer, acrylic acid metal salt polymer, methacrylate-based polymer and methacrylic acid metal salt polymer are included in description above desirable acrylic type water-absorbant resin, each polymer such as Itaru is good even with the crosslinking type.

Inside Itaru or other, crosslinked product of polyacrylic acid or polyacrylic acid alkali metal salt being ideal, furthermore those where portion of said crosslinked product has had form of calcium salt is optimum.

[0011]

In addition, crosslinked article which crosslinking is done is included in the above-mentioned crosslinked product in accordance with conventional method self crosslinked article which is acquired without using no or other crosslinking agent and making use of various crosslinking agent which usually general purpose are done.

[0012]

As above-mentioned crosslinking agent, polyvalent allyl, polyvalent vinyl, polyvalent epoxy, the halo-epoxy, polyhydric alcohol, polyvalent amine and hydroxy vinyl or other various ones can be utilized.

Following ones can be illustrated as representative crosslinking agent.

## 【0013】

多価アリル類:N,N-ジアリルアクリルアミド及びN,N-ジアリルメタクリルアミド(之等を「N,N-ジアリル(メタ)アクリルアミド」と表記する、以下同じ)、ジアリルアミン、ジアリルメタクリルアミン、ジアリルフタレート、ジアリルマレート等の多価アリル系化合物。

## 【0014】

多価ビニル類:ジビニルベンゼン、N,N'-メチレンビス(メタ)アクリルアミド、エチレングリコールジ(メタ)アクリレート及びポリエチレングリコールジ(メタ)アクリレート(之等を「(ポリ)エチレングリコールジ(メタ)アクリレート」と表記する、以下同じ)、(ポリ)プロピレングリコールジ(メタ)アクリレート、トリメタロールプロパントリアクリレート等の多価ビニル系化合物。

## 【0015】

多価エポキシ類:(ポリ)エチレングリコールジグリシジルエーテル、(ポリ)プロピレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリン-1,3-ジグリシジルエーテル、トリメチロールプロパントリグリシジルエーテル、(ポリ)グリセリンポリグリシジルエーテル等のポリエポキシ化合物。

## 【0016】

ハロエポキシ類:エピクロロヒドリン、 $\alpha$ -メチルクロロヒドリン等。

## 【0017】

多価アルコール類:(ポリ)グリセリン、(ポリ)エチレングリコール、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール等。

## 【0018】

多価アミン類:エチレンジアミン等。

## 【0019】

更に、上記アクリル酸系重合体、アクリル酸金属塩系重合体、メタクリル酸系重合体及びメタクリル酸金属塩系重合体には、アクリル酸及びメタクリル酸のそれぞれのホモポリマー以外に、之等のコポリマーや、之等各モノマーとそれらと共重合可能な他のモノマーやグラフト重合可能なポリマーとのコポリマーも包含され、かかるコポリマーは、ランダム重合体であっても、ブロック重合体、グラフト重合体であってもよい。

## 【0020】

ここで、(メタ)アクリル酸と共重合可能な他のモノマーとしては、例えばヒドロキシエチル(メタ)ア

## 【0013】

polyvalent allyl :N, N- diallyl acrylamide and N, N- diallyl methacrylamide (Itaru etc is done "N, N- diallyl (meth ) acrylamide " with transcription , following same), diallyl amine , diallyl methacryl amine , diallyl phthalate , diallyl malate or other polyvalent allyl compound .

## 【0014】

polyvalent vinyl :divinyl benzene , N, N\*-methylene screw (meth ) acrylamide , ethyleneglycol di (meth ) acrylate and polyethylene glycol di (meth ) acrylate (Itaru etc is done "(poly ) ethyleneglycol di (meth ) acrylate " with transcription , following same), (poly ) propylene glycol di (meth ) acrylate , tri metalol propane triacrylate or other polyvalent vinyl compound .

## 【0015】

polyvalent epoxy : (poly ) ethyleneglycol diglycidyl ether , (poly ) propylene glycol diglycidyl ether , glycerine -1, 3- diglycidyl ether , trimethylolpropane triglycidyl ether , (poly ) glycerine polyglycidyl ether or other poly epoxy compound .

## 【0016】

halo- epoxy :epichlorohydrin , ;al -methyl chlorohydrin etc.

## 【0017】

polyhydric alcohol : (poly ) glycerine , (poly ) ethyleneglycol , trimethylolpropane , pentaerythritol etc.

## 【0018】

polyvalent amine :ethylenediamine etc.

## 【0019】

Furthermore, other than respective homopolymer of acrylic acid and methacrylic acid , copolymer of each monomer and those and also copolymerizable other monomer and graft polymerizable polymer such as Itaru or other copolymer and Itaru are included in above-mentioned acrylic acid type polymer , acrylic acid metal salt polymer , methacrylate-based polymer and methacrylic acid metal salt polymer , this copolymer , with random polymerization body and is good with block polymer , graft polymer .

## 【0020】

Here, for example hydroxyethyl (meth ) acrylate , (methoxy ) polyethylene glycol (meth ) acrylate , glycerine (meth )

クリレート、(メトキシ)ポリエチレングリコール(メタ)アクリレート、グリセリン(メタ)アクリレート、グリコシルエチル(メタ)アクリレート等のアルキル(メタ)アクリレート類;N,N-ジメチルアクリルアミド、アクリルアミド等のアクリルアミド系化合物;マレイン酸及びその金属塩、イタコン酸及びその金属塩等のカルボン酸系化合物;2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸及びその金属塩、ビニルスルホン酸及びその金属塩、スチレンスルホン酸及びその金属塩等のスルホン酸系化合物;その他N-ビニルピロリドン等を例示できる。

## 【0021】

また、(メタ)アクリル酸とグラフト重合可能なポリマーとしては、例えば澱粉、カラギーナン、アガロース、カルボキシメチルセルロース等の親水性多糖類等を例示できる。

## 【0022】

上記各種の吸水性樹脂は、一部市販されており、また通常の方法により製造することができる。

一般的な製造方法としては、例えばモノマー水溶液中でモノマーを重合させる方法(水溶液重合)、非水系有機溶剤中でモノマー水溶液の懸濁液をつくり、これを重合させる方法(逆相懸濁重合)、ポリマー水溶液を架橋剤を用いて架橋する方法(ポリマー架橋方法)等が知られており、本発明に利用する吸水性樹脂は、かかるいずれの方法によるものであってもよい。

## 【0023】

特に、本発明有効成分として好適なものの一つである自己架橋型アクリル酸アルカリ金属塩系重合体は、水溶性ラジカル重合開始剤を用いて、アクリル酸アルカリ金属塩の高濃度水溶液を有機溶剤に懸濁、分散させて重合(逆相懸濁重合)させることにより製造される(例えば特公昭54-30710号公報参照)のが好適である。

## 【0024】

また、本発明有効成分として特に好適なものの一つであるアルカリ金属原子の一部をカルシウムに置換した、自己架橋型アクリル酸金属塩系重合体は、例えばアクリル酸アルカリ金属塩とアクリル酸カルシウム塩の高濃度水溶液を有機溶剤に懸濁、分散させて重合させることにより、

acrylate, glycosyl ethyl (meth) acrylate or other alkyl (meth) acrylate; N, N- dimethyl acrylamide, acrylamide or other acrylamide compound; maleic acid and its metal salt, itaconic acid and its metal salt or other carboxylic acid type compound; 2- acrylamide -2- methyl propane sulfonic acid and its metal salt, vinyl sulfonic acid and its metal salt, styrene sulfonic acid and its metal salt or other sulfonic acid type compound; in addition N- vinyl pyrrolidone etc can be illustrated as (meth) acrylic acid and copolymerizable other monomer.

## 【0021】

In addition, for example starch, carageenan, agarose, carboxymethyl cellulose or other hydrophilicity polysaccharide etc can be illustrated as (meth) acrylic acid and the graft polymerizable polymer.

## 【0022】

Above-mentioned various water-absorbant resin can be marketed, part can produce in addition with conventional method.

As general manufacturing method, method which polymerizes monomer in for example monomer aqueous solution (aqueous solution polymerization), suspension of monomer aqueous solution is made in nonaqueous system organic solvent, method which polymerizes this (reverse phase suspension polymerization), polymer aqueous solution method (polymer crosslinking method) etc which crosslinking is done is known making use of crosslinking agent, water-absorbant resin which is utilized in this invention with this any method is good thing.

## 【0023】

Especially, as for self crosslinking type acrylic acid alkali metal salt polymer which is a one of preferred ones as this invention active ingredient, suspension, dispersing high concentration aqueous solution of acrylic acid alkali metal salt to the organic solvent making use of water solubility radical polymerization initiator, (for example Japan Examined Patent Publication Sho 54-30710 disclosure reference) it is ideal to be produced by polymerizing (reverse phase suspension polymerization).

## 【0024】

In addition, portion of alkali metal atom which is a one of especially preferred ones as this invention active ingredient was substituted in calcium, self crosslinking type acrylic acid metal salt polymer, the high concentration aqueous solution of for example acrylic acid alkali metal salt and acrylic acid calcium salt suspension, dispersing to the organic solvent,



或いはより好ましくは、前記方法に従い得られる自己架橋型アクリル酸アルカリ金属塩の水膨潤ポリマーに塩化カルシウム水溶液を徐々に加えて、対イオン交換を行なうことにより、製造することができる。

【0025】

かくして、本発明腎疾患患者用延命率改善薬の有効成分として利用できるアクリル系吸水性樹脂を製造できる。

【0026】

本発明に特に好適な上記アクリル系樹脂としては、例えば生理食塩水吸水能(1g 当たりの生理食塩水の吸水量(ml))が、5~100 程度、より好ましくは 15~70 程度のものを例示できる。

【0027】

本発明腎疾患患者用延命率改善薬は、上記の如くして得られるアクリル系吸水性樹脂を、入手される通常の形態、例えば粉末状、パウダー状、微粉末状、ビーズ状、フレーク状、ゲル状等の形態で、尿酸、水分、カリウムイオンの吸着除去を必要とする患者に経口投与することができ、また通常の経口投与剤と同様に、汎用される賦形剤等の医薬担体を用いて、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の適宜の形態に賦形して用いることもできる。

【0028】

その投与量は、これを投与される患者に応じて任意に決定でき、特に制限されるものではないが、一般には、1 日に有効成分量が約 5~20g 程度の範囲となるものとするのがよい。

【0029】

勿論、上記有効成分は、それ自体従来より消化性潰瘍治療剤や止血剤等として提案されているように、これを生体に適用しても毒性の実質的でない安全性を有するものであり、また、本発明に従う経口投与によっても、実質的に体内に吸収されることはなく、従ってその適用による安全性は保証されている。

【0030】

かくして、本発明腎疾患患者用延命率改善薬の利用によれば、血液透析患者や血液透析を受

adding calcium chloride aqueous solution to water swelling polymer of self crosslinking type acrylic acid alkali metal salt which is acquired by polymerizing, or in accordance with more preferably, aforementioned method gradually, It can produce by exchanging counterion .

[0025]

acrylic type water-absorbant resin which it can utilize this way, as active ingredient of life extension ratio improvement medicine for this invention kidney disease patient can be produced.

[0026]

amount of absorbed water (ml ) of physiological saline of per gram , 5 - 100, can illustrate those of more preferably 15~70 extent. In this invention as especially preferred above-mentioned acrylic resin , for example physiological saline water absorbing ability

[0027]

As for life extension ratio improvement medicine for this invention kidney disease patient , as thought is a description above, doing, with conventional form , for example powder , powder , fine powder , beads , flake , gel or other form which acrylic type water-absorbant resin which is acquired, is procured, it is possible, in addition in same way as conventional oral dosage agent , oral dosage to make patient which needs adsorptive elimination of the uric acid , moisture , potassium ion forming it makes tablets , granule , capsules or other appropriate form making use of the diluting agent or other pharmaceutical support which general purpose is done, and it is possible also to use.

[0028]

Be able to decide dose , in option this according to patient which is prescribed, it is not something which especially is restricted. Generally, it is good to do amount of active ingredient becomes range of approximately 5- 20 g extent in 1 day .

[0029]

Of course, as for above-mentioned active ingredient , as proposed, from that itself until recently as peptic ulcer therapeutic agent and hemostasis agent etc applying this to organism , being something which possesses safety which substantially does not have toxicity , in addition, there are not times when it is absorbed substantially in inside the body even with the oral dosage which you follow this invention , Therefore safety is guaranteed with application.

[0030]

This way, according to utilization of life extension ratio improvement medicine for this invention kidney disease

けるまでには至っていないが腎機能の低下した患者の延命を図ることができる。

【0031】

【実施例】

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明において有効成分として利用する吸水性樹脂の製造法を製造例として挙げ、次いで本発明腎疾患患者用延命率改善薬の処方例及びこれを用いた試験例を挙げる。

【0032】

【製造例 1】

ポリアクリル酸ナトリウム架橋体の製造攪拌機、還流冷却器、滴下漏斗、窒素ガス導入管を付した 5000ml の 4 つ口フラスコに、シクロヘキサン 1600ml とソルビタンモノステアレート 16.32g を仕込み、窒素ガスを吹き込んで溶存酸素を追い出しつつ、75 deg C まで昇温した。

【0033】

別のフラスコに、80%アクリル酸 510g を外部より冷却しつつ加え、30%NaOH 水溶液 544g を加えて中和し、次いで、過硫酸カリウム 1.62g を溶解した後、窒素ガスを吹き込んで水溶液に溶存する酸素を除去した。

【0034】

フラスコ内容物を、上記 4 つ口フラスコに 1 時間を要して滴下し、重合反応を行なわせた。

シクロヘキサンを減圧下に留去し、残った膨潤ポリマーを 80~100 deg C で減圧下に乾燥した。

シクロヘキサン 300ml を用いて回収した架橋ポリマーを 2 回洗浄して、ソルビタンモノステアートを除去した。

【0035】

かくして架橋ポリマー 1g 当たりの生理食塩水吸水能が 53g であるポリマーを得た。

【0036】

【製造例 2】

ポリアクリル酸ナトリウム架橋体の製造製造例 1 と同様にして、架橋ポリマー 1g 当たりの生理食塩水吸水能が 48g 及び 58g である 2 種のポリマーを得た。

patient, blood dialysis patient and blood dialysis are received until, it has not reached, but it is possible to assure life extension of patient where renal function decreases.

[0031]

[Working Example (s)]

In order below, furthermore to explain this invention in detail, regarding to this invention, you list production method of water-absorbant resin which it utilizes as the active ingredient next you list formulation example of life extension ratio improvement medicine for this invention kidney disease patient and as Production Example, Test Example which uses this.

[0032]

[Production Example 1]

While inserting in 4 -neck flask, cyclohexane 1600ml and sorbitan mono stearate 16.32g of 5000 ml which attach, blowing nitrogen gas and expelling dissolved oxygen, temperature rise it did production mixer, reflux condenser, dropping funnel, nitrogen inlet tube of sodium polyacrylate crosslinked article to 75 deg C.

[0033]

While in another flask, cooling 80% acrylic acid 510g from outside, it added, it neutralized including 30% NaOH aqueous solution 544g, next, after melting potassium persulfate 1.62g, it blew nitrogen gas and it removed oxygen which dissolves in aqueous solution.

[0034]

flask contents, requiring 1 hour in description above 4 -neck flask, it dripped, made polymerization reaction do.

cyclohexane was removed under vacuum, swelling polymer which remains with 80- 100 deg C was dried under vacuum.

twice washing crosslinked polymer which recovers making use of cyclohexane 300ml, it removed sorbitan mono stearate.

[0035]

polymer where physiological saline water absorbing ability of crosslinked polymer per gram is 53 g this way was acquired.

[0036]

[Production Example 2]

To similar to production Production Example 1 of sodium polyacrylate crosslinked article, polymer of 2 kinds where physiological saline water absorbing ability of crosslinked polymer per gram is 48 g and 58 g was acquired.

之等をそれぞれポリマーA 及びポリマーB とする。

【0037】

【製造例 3】

ポリアクリル酸架橋体の製造製造例 1 で得られたポリアクリル酸ナトリウム 50g を、塩酸 77.5g の水溶液 15 リットル中に攪拌しながら加えた後、2 日間放置して、ナトリウムイオンを水素イオンに置換させた。

得られたポリマーを濾過して回収し、イオン交換水で洗浄後、3 リットルのイオン交換水に加えてスラリー状とし、このスラリーから水と塩酸を蒸発除去して、乾燥したポリマーを得た。

【0038】

得られたポリマー中の Na 含量は、530ppm であり、ポリマー中のアクリル酸ナトリウムは、99% 以上がアクリル酸に変換された。

このものの生理食塩水吸水能は 1g であった。

以下これをポリマーC とする。

【0039】

【製造例 4】

ポリアクリル酸カルシウム架橋体の製造製造例 1 で得られたポリアクリル酸ナトリウム 100g を、5 リットルのイオン交換水中に投入して吸水させ、これに攪拌しながら 0.2M の塩化カルシウム水溶液 2.4 リットルを滴下して、所望のポリマーを得た。

【0040】

該ポリマーは、原料ポリマー中のアクリル酸ナトリウム 90%以上がアクリル酸カルシウムに変換されたものであった。

このものの生理食塩水吸水能は 18.5g であった。

以下これをポリマーD とする。

【0041】

【製造例 5】

ポリメタクリル酸ナトリウム架橋体の製造製造例 1

において、80%アクリル酸の代わりに 70%メタクリル酸 714g を用い、これを冷却しつつ、30%NaOH544g 水溶液中で中和し、次いで、メチレンビスアクリルアミド(架橋剤)0.04g と過硫酸カリウム

Itaru etc is designated as respective polymer A and polymer B.

[0037]

[Production Example 3]

While agitating sodium polyacrylate 50g which is acquired with production Production Example 1 of polyacrylic acid crosslinked article , in aqueous solution 15liter of hydrochloric acid 77.5g after adding, 2 day leaving, it substituted sodium ion in hydrogen ion .

Filtering polymer which it acquires, it recovered, after washing, itmade slurry with deionized water in addition to deionized water of 3 liter ,from this slurry it evaporated removed water and hydrochloric acid , itacquired polymer which is dried.

[0038]

As for Nacontent in polymer which it acquires, with 530 ppm , asfor sodium acrylate in polymer , 99% or more was converted to acrylic acid .

This physiological saline water absorbing ability was 1 g.

Below this is designated as polymer C.

[0039]

[Production Example 4]

Throwing sodium polyacrylate 100g which is acquired with production Production Example 1 of the calcium polyacrylate crosslinked article , in deionized water of 5 liter , absorbed water doing, while agitating tothis, dripping calcium chloride aqueous solution 2.4liter of 0.2 M, it acquired desired polymer .

[0040]

As for said polymer , those where sodium acrylate 90% or more in starting material polymer is converted to acrylic acid calcium .

This physiological saline water absorbing ability was 18.5 g.

Below this is designated as polymer D.

[0041]

[Production Example 5]

Production of sodium polymethacrylate crosslinked article  
Production Example 1

Putting, while cooling this in place of 80% acrylic acid making use of 70%methacrylic acid 714g, it neutralized in 30% NaOH544gaqueous solution , next, methylene bis acrylamide (crosslinking agent ) 0.04 g andafter melting

1.63g とを溶解した後、窒素ガスを吹き込み、水溶液内に溶存する酸素を除去する以外は、同一操作を行なって、所望のポリマーを得た。

【0042】

このものの生理食塩水吸水能は 47g であった。

【0043】

【製造例 6】

ポリメタクリル酸架橋体の製造製造例 3 において、ポリアクリル酸ナトリウム架橋体の代わりに製造例 5 で得られたポリメタクリル酸ナトリウム架橋体 55g を用いる以外は、同様にして、所望のポリマーを得た。

【0044】

このものの生理食塩水吸水能は 31g であった。

【0045】

【製造例 7】

ポリメタクリル酸カルシウム架橋体の製造

製造例 4

において、ポリアクリル酸ナトリウム架橋体の代わりに製造例 5 で得られたポリメタクリル酸ナトリウム架橋体 110g を用いる以外は、同様にして、所望のポリマーを得た。

【0046】

このものの生理食塩水吸水能は 20g であった。

【0047】

【製造例 8】

ポリアクリル酸ナトリウム+カルシウム架橋体(Na/Ca=3/1)の製造

製造例 1

において、30%NaOH 水溶液 544g を用いて中和する代わりに、30%NaOH 水溶液 408g を用いて中和し、また  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  126g とイオン交換水 150g からなる懸濁液による中和を行なう以外は、同様にして、所望のポリマーを得た。

【0048】

このもののカルシウム置換度は 25%であり、生理食塩水吸水能は 43g であった。

【0049】

potassium persulfate 1.63g, nitrogen gas other than removing recording and oxygen which dissolves inside aqueous solution, operating similarly, itacquired desired polymer .

[0042]

This physiological saline water absorbing ability was 47 g.

[0043]

[Production Example 6]

In production Production Example 3 of poly methacrylic acid crosslinked article, other than using sodium polymethacrylate crosslinked article 55g whichin place of sodium polyacrylate crosslinked article is acquired with Production Example 5, desired polymer wasacquired to similar.

[0044]

This physiological saline water absorbing ability was 31 g.

[0045]

[Production Example 7]

Production of poly methacrylic acid calcium crosslinked article

Production Example 4

Putting, other than using sodium polymethacrylate crosslinked article 110 g which in place of sodium polyacrylate crosslinked article itacquires with Production Example 5, it acquired desired polymer to similar.

[0046]

This physiological saline water absorbing ability was 20 g.

[0047]

[Production Example 8]

Production of sodium polyacrylate +calcium crosslinked article (Na/Ca =3/1 )

Production Example 1

Putting, instead of neutralizing making use of 30% NaOHaqueous solution 544g, itneutralized making use of 30% NaOHaqueous solution 408g, in addition other thanneutralizing with  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  126g and suspension which consists of deionized water 150g, it acquired desired polymer to similar.

[0048]

As for this calcium degree of substitution with 25%, as for physiological saline water absorbing ability they were 43 g.

[0049]

処方例	】	力	プセル剤の製造
-----	---	---	---------

formulation example	>	[ka]	Production of [puseru] agent
<p>ムの自己架橋体(中和度:72%、吸水能:53g、以下「重合体 A」という)を、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、1 カプセル当たりその 250mg 含有する硬質ゼラチンカプセル 1000 個を調製した。</p> <p>【0050】</p> <p>【処方例 2】カプセル剤の製造</p> <p>有効成分として重合体 A 及び製造例 4 で得たポリアクリル酸カルシウムの自己架橋体(中和度:70%、吸水能:18g、以下「重合体 B」という)を均一に混合して、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、1 カプセル当たり重合体 A の 150mg 及び重合体 B の 150mg をそれぞれ含有する硬質ゼラチンカプセル 1000 個を調製した。</p> <p>【0051】</p> <p>【薬理試験例 1】10 週齢のウイスター(Wistar)系雄性ラット(日本チャールスリバー社製)を 1 群 10 匹用い、群分け後、1 日目の午後に全ラットにつき腎臓全摘出手術を行なった。</p> <p>即ち、ネンブータル麻酔下でラットの両背側面を除毛し、肋骨端で腹壁を背腹切開した。</p> <p>脂肪組織に包まれた腎臓を引き出し、腎動脈、腎静脈尿管を結紮した後、腎臓を切除し、腹壁と皮膚の切開部を縫合した。</p> <p>【0052】</p> <p>被検薬剤としての、製造例 2~4 で得た各ポリマー(ポリマー A~D)及び市販のポリアクリル酸ナトリウム(ワコー社製、食品添加グレード、商品名:196-10765、以下ポリマー E とする)のそれぞれを、市販のシソ油に懸濁させ、250mg/ml の投与液を作成した。</p> <p>一回の投与量は 1ml とした。</p> <p>投与は 2~5 日目の午前 9 時の合計 5 回、それぞれ水 15ml、次いで被検薬剤の懸濁液 1ml を胃ゾンテを用いて経口的に実施した(実験群)。</p> <p>【0053】</p> <p>対照群として、水 15ml、次いで上記被検薬剤の懸濁液に代えて被検薬剤を含まないシソ油のみ 1ml を同様にして投与した群を設けた。</p>			<p>self crosslinked article (Below degree of neutralization :72%, water absorbing ability :53g, "polymer A " with you call ) of [mu ], being filled in gelatin capsule for oral dosage which possesses desired dimension , per 1 capsule 250 mg hard gelatin capsule 1000 which is contained it manufactured.</p> <p>【0050】</p> <p>Production of {formulation example 2 } capsules</p> <p>Mixing self crosslinked article (Below degree of neutralization :70%, water absorbing ability :18g, "polymer B " with you call ) of calcium polyacrylate which is acquired with polymer A and Production Example 4 as active ingredient to uniform , being filled in gelatin capsule for the oral dosage which possesses desired dimension , per 1 capsule 150 mg of polymer A and hard gelatin capsule 1000 which contains 150 mg of polymer B respectively it manufactured.</p> <p>【0051】</p> <p>{pharmacological test Example 1 } Wistar (Wistar ) male rat (Japan [chaarusuribaa ] supplied ) of 10 weeks old was used 1 set 10 animals , after group dividing, in afternoon of 1 st day kidney all avulsion surgery was done concerning all rat .</p> <p>Namely, both backside side of rat depilation was done under the Nembutal narcotic , abdominal wall spine fore-edge incision was done in rib edge.</p> <p>kidney which was wrapped in fat tissue after ligature doing the drawer , renal artery , kidney vein ureter , kidney was excised, incision of abdominal wall and skin was done suture .</p> <p>【0052】</p> <p>As test drug , each polymer which is acquired with Production Example 2~4 (polymer A~D ) and the suspension designating each one of commercial sodium polyacrylate (polymer E below Wako supplied , foodstuff addition grade , tradename :196-10765, it does ), as commercial perilla oil , it drew up dosage liquid of 250 mg/ml .</p> <p>one-time dose made 1 ml .</p> <p>Dosage morning of 2 - 5 th day total 5 time of o'clock of 9, the respective water 15 ml , next executed suspension 1ml of test drug in the oral making use of stomach [zonte ] (experiment group).</p> <p>【0053】</p> <p>As control group , water 15 ml , replacing to suspension of the above-mentioned test drug next, only perilla oil which does not include the test drug it provided group which prescribes 1 ml in same way.</p>

【0054】

尚、実験期間中、各群ラットには自由摂餌させたが、摂水量は上記経口投与による負荷量のみとした。

【0055】

上記実験における各群ラットの生存率を求め、また平均生存時間を計測した。

【0056】

生存時間は、(平均生存時間)±(標準偏差)で示し、ログランクの方法を用いて検定した。

【0057】

得られた生存率を図 1 に、平均生存時間を表 1 にそれぞれ示す。

【0058】

図において、(1)は対照群を、(2)はポリマー A 投与群を、(3)はポリマー B 投与群を、(4)はポリマー C 投与群を、(5)はポリマー D 投与群を、(6)はポリマー E 投与群をそれぞれ示し、また図中、黒三角印は懸濁液投与時期を示す。

【0059】

【表 1】

[0054]

Furthermore in experiment period , free taking the bait it did to each group rat ,but Osamu water amount made only load with above-mentioned oral dosage .

[0055]

survival rate of each group rat in above-mentioned experiment was sought,in addition even viable time period was measured.

[0056]

(Even viable time period ) +/- it showed viable time period , with (standard deviation ) , calibration it did making use of method of log rank .

[0057]

survival rate which it acquires in Figure 1 , even viable time period is shown respectively in Table 1 .

[0058]

In figure, as for (1) control group , as for (2) polymer A treated group , as for (3) polymer B treated group , as for (4) polymer C treated group , as for (5) the polymer D treated group , as for (6) polymer E treated group is respectively shown, in addition in the diagram , black triangle sign shows suspension dosage time .

[0059]

[Table 1 ]

被 検 薬 剤	生存時間 (平均生存時間 ± S D )
無添加 (対照群)	6 4 . 8 ± 8 . 9 7
ポリマー A	8 7 . 4 ± 1 5 . 0 *
ポリマー B	9 0 . 9 ± 1 1 . 9 *
ポリマー C	7 8 . 3 ± 1 5 . 8
ポリマー D	7 6 . 8 ± 1 7 . 2
ポリマー E	8 1 . 6 ± 1 1 . 6 *

\*は、無添加の対照群に対する  $p < 0.01$  を示す。

【0060】

上記結果より次のことが明らかである。

【0061】

即ち、全ての被検薬剤投与群は、対照群に比べて、生存率及び平均生存時間において遅延することが判った。

特に、ポリマーA、ポリマーB及びポリマーEの各投与群(図中、線(2)、(3)及び(6))では、対照群よりもそれぞれ約17、23及び26時間平均生存時間が遅延され、有意差( $p < 0.01$ )が認められた。また、図に示される通り実験開始後54時間頃から群間に差が生じ始め、その後、対照群は開始約78時間で全例死亡したのに対して、ポリマーD投与群(線(5))、ポリマーC投与群(線(4))、ポリマーE投与群(線(6))、ポリマーA投与群(線(2))及びポリマーB投与群(線(3))では、試験終了、即ち実験開始102時間の時点で、それぞれ、2匹、1匹、2匹、3匹及び2匹の生存が確認された。)

【0062】

以上のことから、本発明有効成分の投与によれば、延命効果が奏されることが明らかである。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】

薬理試験例1に従い延命率を求めた結果を示すグラフである。

#### Drawings

【図1】

[0060]

Following is clearer than above-mentioned result.

[0061]

Namely, as for all test drug treated group, what delay is done understood in comparison with control group, in survival rate and even viable time period.

Line (2) and polymer B treated group (With line (3), with time point of test end namely start of experiment 102 time, respectively, survival of 2 animals, 1 animals, 2 animals, 3 animals and 2 animals was verified. ) Line (6), polymer A treated group Line (4), polymer E treated group Line (5), polymer C treated group in the diagram, line (2), (3) and with (6), each one approximately 17, 23 and 26 hour even viable time period delay were done in comparison with the control group, could recognize significant difference ( $p < 0.01$ ). In addition, as shown in figure, from around 54 hour after the start of experiment difference to start occurring between groups, after that, as for control group vis-a-vis all example death doing in start approximately 78 hours, polymer D treated group Especially, each treated group of polymer A, polymer B and polymer E

[0062]

From thing above, according to dosage of this invention active ingredient, it possesses life extending effect and \* thing is clear.

[Brief Explanation of the Drawing (s)]

[Figure 1]

It is a graph which shows result of seeking life extension ratio in accordance with pharmacological test Example 1.

[Figure 1]

